

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/106449 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 401/12, A61K 31/506, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/001873

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2003 (18.06.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/07470

18 juin 2002 (18.06.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place
Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : VACHER,
Bernard [FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100 Castres
(FR). BONNAUD, Bernard [FR/FR]; 75, route de Pi-
och, F-81090 Lagarrigue (FR). MAUREL, Jean-Louis
[FR/FR]; 5 Avenue de la Bourdარი, F-81100 Castres (FR).
COLPAERT, Francis [BE/FR]; Domaine de Mirabel,
F-81700 Puylaurens (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris cedex 17
(FR).

(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(48) Date de publication de la présente version corrigée:

17 février 2005

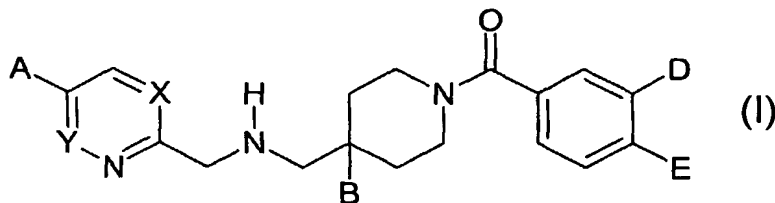
(15) Renseignements relatifs à la correction:

voir la Gazette du PCT n° 07/2005 du 17 février 2005, Sec-
tion II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL ARYL-{4-HALO-4-[HETEROARYLMETHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL}-METHANONE
DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-{4-HALOGENO-4-[HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERI-
DIN-1-YL}-METHANONE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MÉDICAMENTS



chlorine atom, B = a chlorine or a fluorine atom, D = a hydrogen, chlorine, fluorine atom, or a cyano or trifluoromethyl group and
E = a hydrogen, fluorine or chlorine atom.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I) dans laquelle X et Y représentent un atome de carbone lié
à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ; A représente un radical méthyle, fluorométhyle, cyano, hydroxyle, méthoxyle,
un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent
simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors, B représente nécessairement un atome de chlore ; B représente
un atome de chlore ou un atome de fluor; D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano
ou un groupe trifluorométhyle ; E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/106449 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 401/12, A61K 31/506, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01873

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2003 (18.06.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/07470

18 juin 2002 (18.06.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place
Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

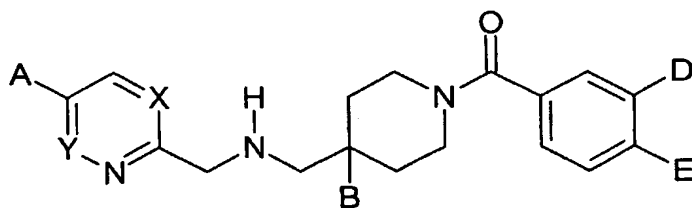
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : VACHER,
Bernard [FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100 Castres
(FR). BONNAUD, Bernard [FR/FR]; 75, chemin de
Pioch, F-81090 Lagarrigue (FR). MAUREL, Jean-Louis
[FR/FR]; 5 Avenue de la Bourdარი, F-81100 Castres (FR).
COLPAERT, Francis [FR/FR]; Domaine de Mirabel,
F-81700 Puylaurens (FR).(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris cedex 17
(FR).(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çuesEn ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: NOVEL ARYL-{4-HALO-4-[HETEROARYLMETHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL}-METHANONE
DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-{4-HALOGENO-4-[HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERI-
DIN-1-YL}-METHANONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENTS

(I)

bonded to a hydrogen atom, then B = a chlorine atom, B = a chlorine or a fluorine atom, D = a hydrogen, chlorine, fluorine atom,
or a cyano or trifluoromethyl group and E = a hydrogen, fluorine or chlorine atom.(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (1) dans laquelle X et Y représentent un atome de carbone lié
à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ; A représente un radical méthyle, fluorométhyle, cyano, hydroxyle, méthoxyle,
un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent
simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors, B représente nécessairement un atome de chlore ; B représente
un atome de chlore ou un atome de fluor ; D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano
ou un groupe trifluorométhyle ; E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

WO 03/106449 A1

NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-{4-HALOGENO-4-[(HETEROARYL-METHYLAMINO)-METHYL]-PIPERIDIN-1-YL}-METHANONE, LEUR
PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE
MÉDICAMENTS

5

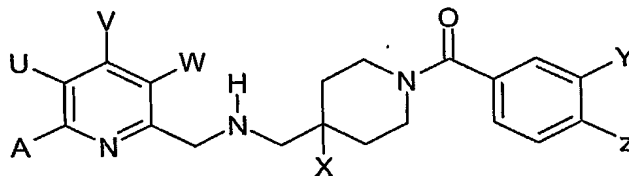
Les agonistes 5-HT_{1A} peuvent être utile pour le traitement de certains désordres du système nerveux central (*CNS Drugs* 1998, 10(5), 343-353). Bien qu'un très grand nombre de composés aient été revendiqués comme ayant des propriétés agonistes au niveau des récepteurs du sous-type 5-HT_{1A}, deux seulement sont disponibles cliniquement (i.e., la bupirone : Europe et Etats-Unis et la tandospirone : Japon). Ces deux composés appartiennent, toutefois, à la même famille chimique (i.e., arylpipérazine) et présentent des profils pharmacologiques relativement similaires.

Le contraste entre le nombre de candidats et le nombre de composés disponibles cliniquement illustre, entre autres, les limites de la caractérisation pharmacologique des agonistes 5-HT_{1A} au moyen des critères tels que l'affinité, la sélectivité et des critères pharmacodynamiques classiques. L'efficacité des ligands au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} n'est, par contre, que rarement rapportée. Or, il apparaît de plus en plus clairement que l'activité intrinsèque d'un ligand donc son efficacité au niveau des récepteurs 5-HT_{1A}, détermine non seulement son domaine d'activité thérapeutique dans le champ des indications 5-HT_{1A} potentielles mais encore son niveau d'activité dans une indication thérapeutique donnée (*Eur. J. Pharmacol.* 2001, 420, 103-112). Si, en théorie, l'activité intrinsèque (et donc l'efficacité) d'un ligand 5-HT_{1A} constitue un paramètre essentiel, en pratique, sa mesure reste dépendante des conditions expérimentales utilisées. Cette situation a, néanmoins, été mise à profit et est à la base du développement de systèmes dans lesquels l'efficacité relative des ligands 5-HT_{1A} peut être évaluée avec un pouvoir de résolution accru dans certaines régions du spectre d'activité intrinsèque (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292(2), 684-91 ; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 356, 551-61). L'utilisation desdits systèmes met en évidence deux éléments importants : l'étendue du domaine d'efficacité inexploré entre antagoniste et agoniste complet est vaste ; très peu de ligands possèdent une efficacité supérieure à celle de la 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-di-n-propylaminotétraline) et ce malgré la profusion de ligands revendiqués comme 5-HT_{1A} agonistes. Il est remarquable, par exemple, que la 8-OH-DPAT, considérée

comme l'agoniste 5-HT_{1A} de référence, soit dotée d'une efficacité médiocre comparée à celle de la sérotonine.

Compte tenu du potentiel thérapeutique important des composés dotés d'une activité agoniste pour les récepteurs 5-HT_{1A} et de l'absence de ligands dont l'efficacité se rapproche de celle de la sérotonine, la découverte de structures nouvelles possédant des propriétés agoniste 5-HT_{1A} supérieures à celle des ligands connus est fortement souhaitable. La demanderesse a découvert que plusieurs composés dérivés d'aryl-{4-halogéno-4-[(hétéroaryl-méthylamino)-méthyl]-piperidin-1-yl}-méthanone interagissent sélectivement avec les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} au niveau desquels ils se comportent comme des agonistes efficaces. En tant que tel, les composés de l'invention sont donc potentiellement utiles pour le traitement des désordres sensibles à une régulation sérotoninergique contrôlée par les récepteurs 5-HT_{1A}. La liste des troubles, désordres et pathologies considérées comme sensibles à une telle régulations est longue, nous limitons toutefois le champ d'application de la présente invention au traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substances et de la douleur.

L'état de la technique le plus proche est représenté par des composés du type pyridyn-2-yl-méthylamine (WO 98/22459) répondant à la formule suivante :



dans laquelle :

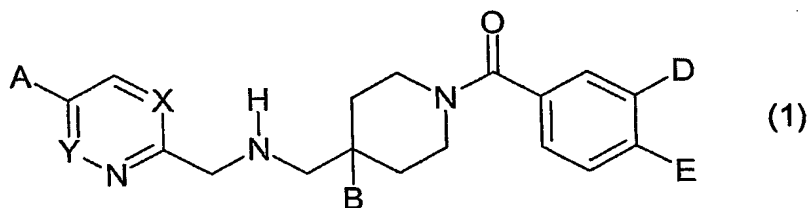
- 20 A représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;
- U représente, entre autres, un radical méthyle ;
- V représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;
- W représente, entre autres, un atome d'hydrogène ;
- X représente, entre autres, un atome de fluor ;
- 25 Y représente, entre autres, un atome de chlore ;
- Z représente, entre autres, un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

Les composés en question sont revendiqués comme étant des agonistes 5-HT_{1A} sélectifs, utiles comme antidépresseurs ou analgésiques.

Les composés revendiquée dans le brevet WO 98/22459 et les composés de la présente invention se différencient donc par la nature de leur hétérocycle azoté et/ou la nature des

substituants portés par ce dernier et/ou par la nature de l'atome d'halogène en position 4 du cycle pipéridinique et/ou la nature des substituants portés par le groupe aryl. Les composés de l'invention comme ceux revendiqués dans le brevet WO 98/22459 possèdent une forte affinité et sont sélectifs pour les récepteurs 5-HT_{1A} (vis à vis, en particulier, des récepteurs dopaminergiques du sous-type D₂). Cependant, de manière tout à fait surprenante, les modifications structurales introduites au niveau des composés de l'invention leur confèrent une efficacité généralement supérieure à celles des composés décrits dans WO 98/22459. Ainsi, à affinité et sélectivité quasi-équivalente, nous montrons, *in vitro*, que la capacité de plusieurs composés de l'invention à activer un complexe protéique effecteur est supérieure à celle du (3-chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-méthyl-pyridin-2-yl)méthyl]-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (composé I-66), l'agoniste le plus efficace décrit dans le brevet WO 98/22459. L'intérêt majeur des composés de l'invention réside donc dans leur capacité particulière et, à ce jour inégalée, à activer les récepteurs du sous-type 5-HT_{1A}; cette propriété est avantageuse car elle ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles en clinique humaine dans des domaines pour lesquels il existe un besoin thérapeutique important et pour lesquels les agonistes 5-HT_{1A} disponibles cliniquement ne sont pas efficaces, tels que, par exemple, le traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substances ou de la douleur.

Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet les nouveaux dérivés aryl-
{4-halogéno-4-[(hétéroaryl-méthylamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone qui, sous forme de base, répondent à la formule générale (1) :



dans laquelle :

- X représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;
- Y représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;
- A représente un radical méthyle (CH₃), fluorométhyle (CH₂F), cyano (CN), hydroxyle (OH), méthoxyle (OCH₃), un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors, B représente nécessairement un atome de chlore ;

B représente un atome de chlore ou un atome de fluor ;

D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano ($C\equiv N$) ou un groupe trifluorométhyle (CF_3) ;

E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ;

- 5 leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères.

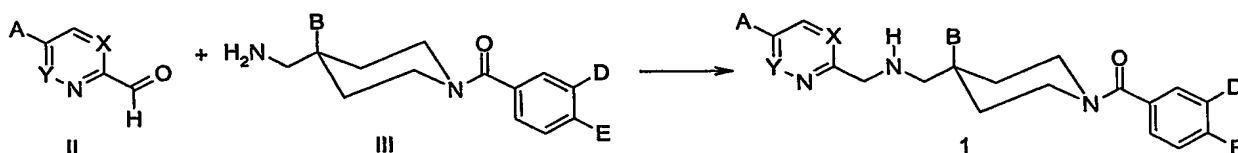
L'invention vise en particulier les composés de formule générale (1) dans laquelle :

B et E représentent chacun un atome de fluor ;

- 10 D représente un atome de chlore.

Les dérivés de formule générale (1) peuvent être obtenus par le procédé décrit dans le schéma A.

Schéma A



15

Schéma A

Les composés de formule (1) peuvent être préparés par une réaction d'amination réductrice entre l'aldéhyde de formule (II) et l'amine primaire de formule (III) selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet WO 98/22459. Les composés de formule

20 (1) sont purifiés suivant une ou plusieurs méthodes choisies parmi la cristallisation et/ou les techniques chromatographiques en phase liquide. Ils peuvent être, ensuite, si on le désire, salifiés au moyen d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

La préparation des aldéhydes de formule (II) dépend de la nature des groupes X, Y et A. La préparation des aldéhydes (IIa1-6) dans lesquels X et Y sont, ensemble, un groupe

25 CH et A représente un groupe CH₃, CN, OCH₃, OPMB (l'abréviation 'PMB' signifie p-methoxybenzyl), un atome de chlore ou un atome de fluor, est décrite dans la littérature.

Ainsi, l'aldéhyde (IIa-1) dans lequel A est un groupe CH₃ peut être préparé selon la méthode décrite dans *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 1977, 310(2), 128-36.

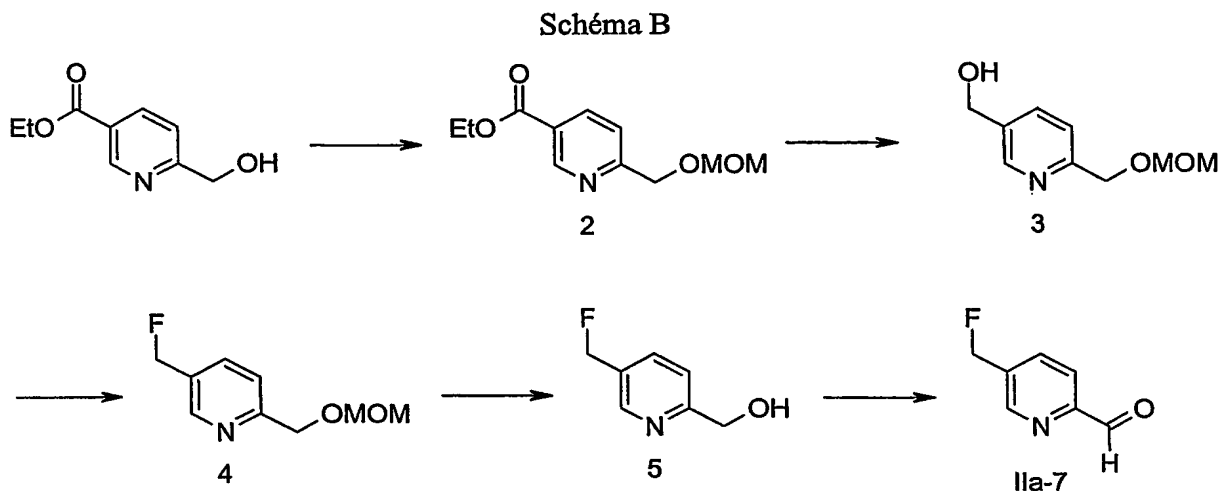
L'aldéhyde (IIa-2) dans lequel A est un groupe CN peut être préparé selon WO

30 98/16526.

Les aldéhydes (IIa-3) et (IIa-4) dans lequel A est un groupe OCH₃ ou OPMB respectivement, peuvent être préparés selon *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 1047-51.

Les aldéhydes (IIa-5) et (IIa-6) dans lequel A est un atome de chlore ou un atome de fluor respectivement, peuvent être préparés selon *J. Med. Chem.* 1970, 13(6), 1124-30.

- 5 L'aldéhyde (IIa-7) dans lequel A est un groupe CH₂F est, quand à lui, préparé selon le procédé décrit dans le schéma B.



10 Schéma B

La préparation de l'aldéhyde (IIa-7) utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide 6-hydroxyméthylpyridin-3-carboxylique (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6(24), 3025-28). La fonction alcool primaire est protégé sous forme d'éther de méthoxyméthyle puis la fonction ester du composé de formule (2) réduite au moyen d'hydruide de lithium aluminium pour donner l'alcool de formule (3). L'atome de fluor est introduit à partir de la fonction hydroxyle au moyen de morpholino-trifluorosulfure en présence du complexe HF-pyridine dans le dichlorométhane à basse température. Le clivage de la fonction éther méthoxyméthyle du composé de formule (4), effectué en milieu acide, conduit à l'alcool de formule (5) qui est ensuite oxydé en l'aldéhyde désiré (IIa-7) au moyen de dioxyde de manganèse (MnO₂) selon une méthode analogue à celle décrite dans WO 98/22459.

La préparation de l'aldéhyde (IIb) dans lesquels X est un atome d'azote, Y est un groupe CH et A représente un groupe CH₃ est décrite dans le brevet US 4,923,989.

L'aldéhyde (IIc) dans lesquels X est un groupe CH, Y est un atome d'azote et A représente un groupe CH₃ peut être préparé à partir de la 6-méthyl-pyridazine-3-carbonitrile (*Heterocycles* 1986, 24(3), 793-7) par réduction de la fonction cyano au moyen d'hydruure de diisobutylaluminium dans le tétrahydrofurane à basse température selon une méthode classique bien connue du chimiste organicien.

La préparation des amines primaires de formule (IIIa) dans laquelle B est un atome de fluor, D et E ont la même signification que précédemment, est effectuée selon une méthode analogue à celle décrite dans WO 98/22459 et *J. Med. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60.

Les amines primaires de formule (IIIb) dans laquelle B est un atome de chlore, D et E ont la même signification que précédemment, sont préparées selon une méthode similaire à celle des amines primaires de formule (IIIa), *J. Med. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60 et WO 98/22459. Cependant, l'étape d'ouverture du spiro-époxyde est effectuée au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique (4M) dans le dioxane et non par le complexe acide fluorhydrique-pyridine comme dans la synthèse des amines du type (IIIa). Les acides benzoïques utilisés comme produits de départ dans la préparation des dit spiro-époxydes sont disponibles commercialement ; excepté l'acide 3-cyano-4-fluoro-benzoïque qui peut être préparé selon la méthode décrite dans *Tetrahedron Lett.* 1997, 38(18), 3131-34.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un des dérivés de formule générale (1) ou un de ses sels ou hydrates de ses sels en combinaison avec un ou plusieurs supports inertes ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être, à titre d'exemple, des compositions administrables par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale.

A titre d'exemple de compositions administrables par voie orale on peut citer les comprimés, les gélules, les granules, les poudres et les solutions ou suspensions orales.

Les formulations appropriées pour la forme d'administration choisie sont connues et décrites, par exemple dans : Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^{ième} édition, 1995, Mack Publishing Company.

La dose efficace d'un composé de l'invention varie en fonction de nombreux paramètres tels que, par exemple, la voie d'administration choisie, le poids, l'âge, le sexe, l'état d'avancement de la pathologie à traiter et la sensibilité de l'individu à traiter. En conséquence, la posologie optimale devra être déterminée par le spécialiste en la matière

en fonction des paramètres qu'il juge pertinents. Bien que les doses efficaces d'un composé de l'invention puissent varier dans de larges proportions, les doses journalières pourraient s'échelonner entre 0,01 mg et 100 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter. Une dose journalière d'un composé de l'invention comprise entre 0,05 mg et 50 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter étant, toutefois, préférée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utiles dans le traitement de la dépression, de la dépendance à certaines substance et de la douleur.

Exemples

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Dans les exemples ci-après :

- (i) l'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) et par conséquent les temps de réaction ne sont mentionnés qu'à titre indicatif ;
- (ii) des formes cristallines différentes peuvent donner des points de fusion différents, les points de fusion rapportés dans la présente demande sont ceux des produits préparés selon la méthode décrite et ne sont pas corrigés ;
- (iii) la structure des produits obtenus selon l'invention est confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'analyse centésimale, la pureté des produits finaux est vérifiée par CCM ;
- (iv) les spectres RMN sont enregistrés dans le solvant indiqué. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane. La multiplicité des signaux est indiquée par : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ; l, large ;
- (v) les différents symboles des unités ont leur signification habituelle : μ g (microgramme) ; mg (milligramme) ; g (gramme) ; ml (millilitre) ; °C (degré Celsius) ; mmole (millimole) ; nmole (nanomole) ; cm (centimètre) ; nm (nanomètre) ; min (minute) ; les pressions sont données en millibars (mb) ;
- (vi) les abréviations ont la signification suivante : F (point de fusion) ; Eb (point d'ébullition) ; par "température ambiante" on entend une température comprise entre 20°C et 25°C.

Préparation de l'intermédiaire (IIa-7)

Etape 1 : Ester éthylique de l'acide 6-méthoxyméthoxyméthyl-nicotinique (2)

Dans une suspension d'hydruure de sodium (8 g, $1,98 \cdot 10^{-1}$ moles) dans du DMF (250 ml) refroidie à -15°C et maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte

l'ester éthylique de l'acide 6-hydroxyméthyl-nicotinique (30 g, $1,65 \cdot 10^{-1}$ moles) et le mélange est agité 10 min puis refroidi à -23°C . On additionne alors goutte à goutte le chlorométhylméthyléther, le mélange est agité pendant 5 minutes après la fin de l'addition puis versé dans 600 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 glacée. Le mélange est extrait à l'éther de pétrole, les phases organiques combinées sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'eau salée et séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration, le solvant est évaporé sous vide et le résidu distillé (P : $4,2 \cdot 10^{-2}$ mb; Eb : $120-130^{\circ}\text{C}$). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile jaune (21 g) qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

Etape 2 : (6-Méthoxyméthoxyméthyl-pyridin-3-yl)-méthanol (3)

10 Dans une suspension d'hydruure de lithium aluminium (9 g, $2,18 \cdot 10^{-1}$ moles) dans du tétrahydrofurane (200 ml) refroidie à -80°C et maintenue sous atmosphère inerte est ajouté goutte à goutte le composé (2) dissous dans du tétrahydrofurane (100 ml). Le mélange réactionnel est agité à -80°C pendant 30 min après la fin de l'addition. On ajoute H_2O (18 ml), NaOH à 10% dans l'eau (23 ml), THF (200 ml) puis H_2O (53 ml). La température est
15 alors ramenée à la température ambiante puis on ajoute à la suspension de l'acétate d'ammonium (20 g, $2,6 \cdot 10^{-1}$ moles). Après 15 minutes, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le filtrat concentré sous-vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane, décanté et la phase organique séchée sur Na_2SO_4 . Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par filtration sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / méthanol, 96 : 4). Le
20 produit obtenu (14.2 g) est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Etape 3 : 5-Fluorométhyl-2-méthoxyméthoxyméthyl-pyridine (4)

Dans une solution de morpholino-sulfurtrifluoride (2 ml, $1,63 \cdot 10^{-2}$ moles) dans du dichlorométhane (32 ml) refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère inerte, on additionne une solution du complexe HF-pyridine à 70% (0.3 ml) puis goutte à goutte 1 g
25 (5.4 mmoles) du composé (3) en solution dans du CH_2Cl_2 (10 ml). Le mélange est agité 2 heures à -78°C puis versé dans une solution saturée de NaHCO_3 (75 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques combinées sont lavées à l'eau salée, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est distillé boule à boule (P : $4,7 \cdot 10^{-2}$ mb, Eb : $110-130^{\circ}\text{C}$). Le composé du titre est isolé sous forme d'une huile
30 incolore (0.3 g) utilisée directement dans l'étape suivante.

Etape 4 : (5-Fluorométhyl-pyridine-2-yl)-méthanol (5).

Dans une solution d'acide chlorhydrique (4.2 N) dans l'éthanol (5.5 ml) refroidie à 0°C on additionne goutte à goutte 0.45 g de composé (4) en solution dans l'éthanol. A la fin de l'addition, la température du mélange est ramenée à la température ambiante et

5 l'agitation poursuivie pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous-vide et le résidu obtenu lavé à l'éther d'isopropyle. La phase éther est éliminée et le résidu repris dans une solution CH₂Cl₂ / méthanol (75 : 25) puis agité sur Na₂CO₃ (1.2 g). Le mélange est filtré et le filtrat évaporé pour donner une huile incolore (0.3 g) qui est utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

10 Etape 5 : 5-Fluorométhyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-7)

Dans une solution de (0.3 g) de composé (5) dans le chloroforme (5 ml) à température ambiante on ajoute en une fraction (1.4 g) de dioxyde de manganèse. La suspension est agitée vigoureusement pendant 7 heures puis diluée avec du chloroforme et filtrée sur célite. Le filtrat est concentré sous vide et l'huile jaune obtenue (0.25 g) est

15 utilisée en l'état dans l'étape suivante d'amination réductrice.
¹HRMN (CDCl₃) δ : 5.53 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.79 (s, 1H); 10.09 (s, 1H).

Exemple 1 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-hydroxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-1)

20 Etape 1 : préparation du (4-[(5-Benzyloxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-4-fluoro-pipéridin-1-yl)- (3-chloro-4-fluoro-phényl)-méthanone (1-1a)

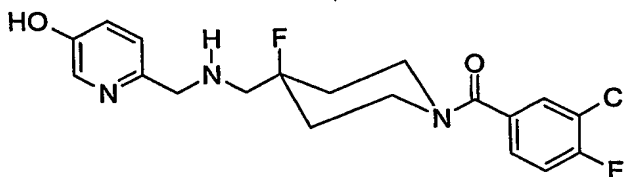
Dans une solution de 2 g (8.22 mmoles) de l'aldéhyde (IIa-4) dans 60 ml de dichloro-1,2-éthane on ajoute 2.42 g (8.38 mmoles) de (4-aminométhyl)-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-chloro-4-fluorophényl)-méthanone (IIIa-1). Une fois le mélange

25 homogène, on ajoute 5 g de tamis moléculaire 4 Å et le mélange est agité pendant 30 min. On additionne ensuite par fractions, 2.1 g de triacétoxy borohydrure de sodium (9.86 mmoles) et l'agitation est poursuivie pendant 2 heures à température ambiante. On additionne 10 ml de méthanol puis on filtre le mélange réactionnel. Le filtrat est concentré sous vide, l'huile obtenue est reprise dans du dichlorométhane, lavée à l'eau puis à l'eau

30 salée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / CH₃OH 98 : 2). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile incolore (3 g).

¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.62-1.91 (m, 4 H); 2.33 (s, 1H); 2.67 (d, 2H); 3.05-3.39 (m, 3H); 3.75 (s, 5H); 4.25 (s, 1H); 5.07 (s, 2H); 6.94 (d, 2H); 7.32-7.51 (m, 6H); 7.66 (d, 1H); 8.24 (s, 1H).

5 Etape 2 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-hydroxy-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-1)



Dans une solution de 3 g (5.8 mmoles) du composé (1-1a) dans du dichlorométhane (50 ml) refroidi à 0°C et maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute 4.5 ml d'acide trifluoroacétique (58 mmoles). Après retour à la température ambiante, le mélange est agité pendant 2 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans l'éther éthylique et le précipité formé filtré et lavé à l'éther éthylique. Le précipité est ensuite dissous dans de l'acétate d'éthyle et la solution extraite par une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est lavée à l'eau salée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner 2.2 g d'une huile jaune pâle.

15 ¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.66-1.98 (m, 4H); 2.22 (s, 1H); 2.67 (d, 2H); 3.15-3.50 (m, 3H); 3.71 (s, 2H); 4.20 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.66 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 9.69 (s, 1H).

Fumarate du composé du titre :

F : 225-227 °C

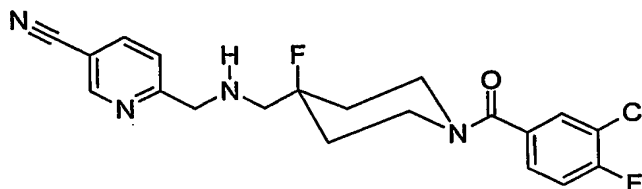
20 C₂₃H₂₄ClF₂N₃O₆ : 511.91

Calculé % : C 53.97; H 4.73; N 8.21

Trouvé % : C 53.73 ; H 4.97 ; N 8.01

¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.66 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.74 (d, 2H); 3.05 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.76 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 6.60 (s, 2H); 7.13 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.66 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H).

Exemple 2 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[(5-cyano-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-2)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1

5 l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-formylnicotinonitrile (IIa-2) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 170-172 °C

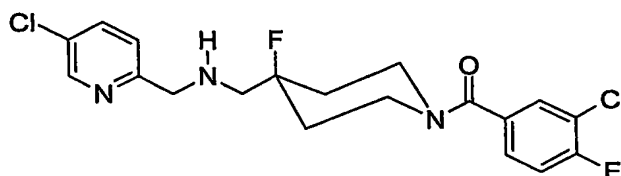
$C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_5$: 520.93

Calculé % : C 55.34; H 4.45; N 10.76

10 Trouvé % : C 55.32 ; H 4.50 ; N 10.73

$^1\text{HRMN}$ (DMSO d_6) δ : 1.68 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.73 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.94 (s, 2H); 4.26 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.67 (m, 2H); 8.27 (dd, 1H); 8.94 (s, 1H).

15 Exemple 3 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[(5-chloro-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-3)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1
20 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-chloro-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-5) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 160-162 °C

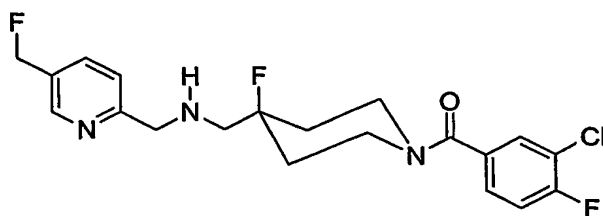
$C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O_4$: 530.35

Calculé % : C 52.09; H 4.37; N 7.92

25 Trouvé % : C 51.89 ; H 4.41 ; N 7.84

¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.65 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.78 (m, 1H); 2.72 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.85 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.49 (t, 2H); 7.66 (dd, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.54 (d, 1H).

5 Exemple 4 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-ph2nyl)-(4-fluoro-4-[(5-fluorom2thyl-pyridin-2-ylm2thyl)-amino]-m2thyl}-pip2ridin-1-yl)-m2thanone (1-4)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-fluorométhyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-7) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 157-159 °C

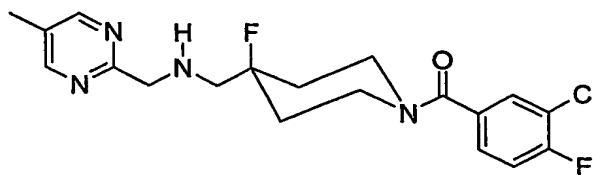
C₂₄H₂₅ClF₃N₃O₅ : 527.92

Calculé % : C 54.60; H 4.77; N 7.96

15 Trouvé % : C 54.42 ; H 4.65 ; N 7.75

¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.67 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.75 (d, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 5.46 (d, 2H; J = 48 Hz); 6.61 (s, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.57 (s, 1H).

20 Exemple 5 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-5)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyrimidine-2-carbaldehyde (IIb) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 105 °C (décomposition)

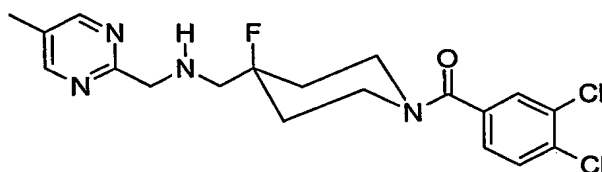
C₂₃H₂₅ClF₂N₄O₅ : 510.93

Calculé % : C 53.39; H 4.85; N 10.38

Trouvé % : C 53.20; H 5.11; N 10.52

- 5 ¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.67-1.91 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 2.60 (d, 2H); 3.10-3.40 (m, 3H); 3.92 (s, 2H); 4.24 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 8.62 (s, 2H).

Exemple 6 : préparation du (3,4-Dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-6)



10

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyrimidine-2-carbaldéhyde (IIb) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-dichloro-phényl)-méthanone (IIIa-2) on obtient le composé du titre.

- 15 Hemi-fumarate du composé du titre :

F : 161 °C

C₂₁H₂₃Cl₂FN₄O₃ : 469.35

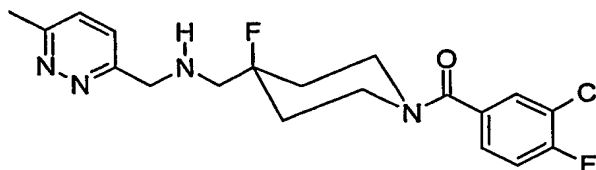
Calculé % : C 53.74; H 4.94; N 11.94

Trouvé % : C 53.54; H 4.95; N 12.06

- 20 ¹HRMN (DMSOd₆) δ : 1.65-1.98 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.80 (d, 2H); 3.07-3.51 (m, 3H); 3.89 (s, 2H); 4.24 (s, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.62 (s, 2H).

Exemple 7 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-7)

25



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-méthyl-pyridazine-3-carbaldéhyde (IIc) on obtient le composé du titre.

Dichlorhydrate du composé du titre :

5 F : 205 °C (décomposition)

$C_{19}H_{23}Cl_3F_2N_4O$: 467.78

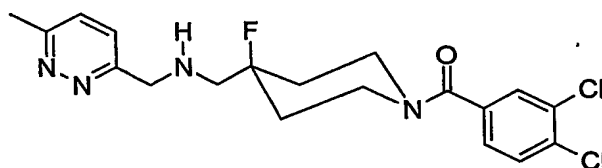
Calculé % : C 48.79; H 4.96; N 11.98

Trouvé % : C 48.60; H 4.92; N 11.88

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.79-2.04 (m, 4H); 2.68 (s, 3H); 3.07-3.51 (m, 3H); 3.35 (d, 2H);

10 4.26 (s, 1H); 4.53 (s, 2H); 7.43-7.46 (m, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.92 (d, 1H).

Exemple 8 : préparation du (3,4-dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[(6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-8)



15

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 6-méthyl-pyridazine-3-carbaldéhyde (IIc) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-dichloro-phényl)-méthanone (IIIa-2) on obtient le composé du titre.

20 Oxalate du composé du titre :

F : 203 °C (décomposition)

$C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O_5$: 501.35

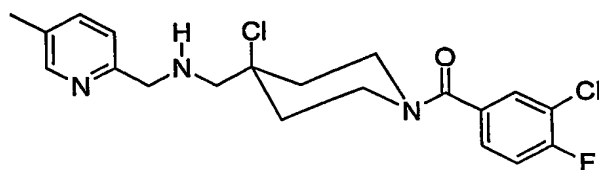
Calculé % : C 50.31; H 4.62; N 11.18

Trouvé % : C 50.34; H 4.69; N 11.14

25 $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68-1.96 (m, 4H); 2.61 (s, 3H); 2.94 (d, 2H); 3.05-3.57 (m, 3H);

4.19 (s, 2H); 4.28 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.69-7.73 (m, 2H).

Exemple 9 : préparation du (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-chloro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-9)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-chloro-pipéridin-1-yl)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIb-1) on obtient le composé du titre.

Dichlorhydrate du composé du titre :

F : 190 °C (décomposition)

10 $C_{20}H_{24}Cl_4FN_3O$: 483.35

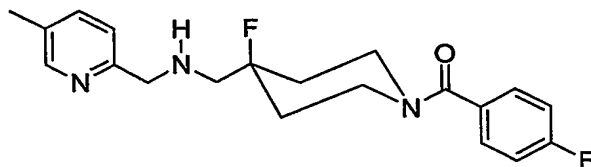
Calculé % : C 49.71; H 5.01; N 8.70

Trouvé % : C 49.62; H 4.99; N 8.72

$^1\text{HRMN}$ (DMSO d_6) δ : 1.85-2.01 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 3.07-3.55 (m, 3H); 4.18 (s, 1H); 4.37 (s, 2H); 7.40-7.54 (m, 3H); 7.67 (d, 1H); 7.74 (d, 1H).

15

Exemple 10 : préparation du (4-Fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-10)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIa-3) on obtient le composé du titre.

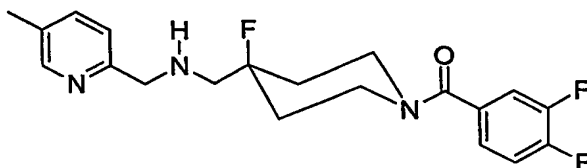
Fumarate du composé du titre :

F : 154-156 °C

25 $C_{24}H_{27}F_2N_3O_5$: 475.49

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.66 (m, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.86 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.83 (s, 2H); 4.26 (m, 1H); 6.42 (s, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.48 (dd, 2H); 7.57 (d, 1H); 8.34 (s, 1H).

5 Exemple 11 : préparation du (3,4-Difluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-11)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone (IIIa-4) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 158 °C

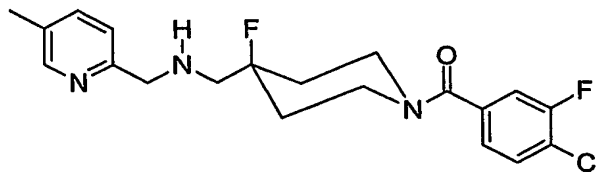
$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 493.49

15 Calculé % : C 58.41; H 5.31; N 8.52

Trouvé % : C 58.45; H 5.35; N 8.41

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64-1.91 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 2.73 (d, 2H); 3.06-3.41 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 6.61 (s, 2H); 7.26-7.31 (m, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.48-7.58 (m, 3H); 8.33 (s, 1H).

20 Exemple 12 : préparation du (3-Fluoro-4-chloro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-12)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-fluoro-4-chloro-phényl)-méthanone (IIIa-5) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 150 °C

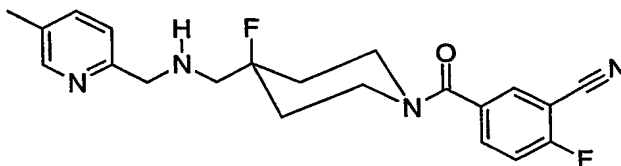
$C_{24}H_{26}ClF_2N_3O_5$: 509.94

Calculé % : C 56.53; H 5.14; N 8.24

Trouvé % : C 56.58; H 5.24; N 8.19

- 5 $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64-1.92 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 2.72 (d, 2H); 3.05-3.51 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 4.25 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.26-7.32 (m, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.67 (m, 1H); 8.33 (s, 1H).

- 10 Exemple 13 : préparation du (3-Cyano-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-13)



- 15 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-cyano-4-fluoro-phényl)-méthanone (IIIa-6) on obtient le composé du titre.

Fumarate du composé du titre :

F : 175 °C

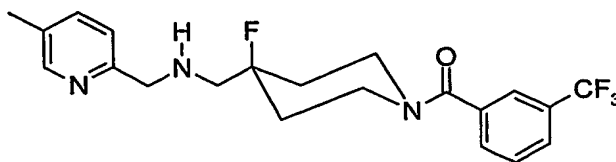
$C_{25}H_{26}F_2N_4O_5$: 500.51

Calculé % : C 59.99; H 5.24; N 11.19

- 20 Trouvé % : C 59.99; H 5.32; N 10.85

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69-1.81 (m, 4H); 2.29 (s, 3H); 2.83 (d, 2H); 3.28-3.48 (m, 3H); 3.91 (s, 2H); 4.28 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.58-7.63 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.36 (s, 1H).

- 25 Exemple 14 : préparation du (3-Trifluorométhyl-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone (1-14)



En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant dans l'étape 1 l'aldéhyde (IIa-4) par le 5-méthyl-pyridine-2-carbaldéhyde (IIa-1) et l'amine primaire (IIIa-1) par la (4-aminométhyl-4-fluoro-pipéridin-1-yl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-méthanone (IIIa-7) on obtient le composé du titre.

5 Dichlorhydrate du composé du titre :

F : 172 °C (sublimation)

C₂₁H₂₅Cl₂F₄N₃O : 482.35

Calculé % : C 52.29; H 5.22; N 8.71

Trouvé % : C 52.56; H 5.47; N 8.51

10 ¹HRMN (DMSO-d₆) δ : 1.83-2.08 (m, 4H); 2.37 (s, 3H); 3.08-3.51 (m, 3H); 3.28 (d, 2H); 4.36 (s, 1H); 4.37 (s, 2H); 7.66-7.88 (m, 6H); 8.57 (s, 1H).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

15 Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A}

PROTOCOLE

L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A} a été déterminée par la mesure du déplacement de la [³H]8-OH-DPAT (TRK 850 ; 160-240 Ci/mmele).

20 L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1991, 343, 106). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Après décongélation du cerveau dans du tampon Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7,4) à 25°C, le cortex cérébral est prélevé et homogénéisé dans 20 volumes de tampon maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39
25 000 g pendant 10 min, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 min à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans du tampon de réaction froid Tris-HCl (50 mmoles) à 25°C contenant 10 mmoles de pargyline, 4 mmoles de CaCl₂ et 0,10 %
30 d'acide ascorbique. La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est de 10 mg/tube.

Les tubes de réaction contiennent 0.10 ml de [³H]8-OH-DPAT (0.20 mmoles en final), 0.10 ml de produit à tester 6-7 concentrations et 0.80 ml de tissu. La liaison non

spécifique est définie en utilisant 10 mmoles de sérotonine. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 min puis leur contenu est rapidement filtré sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 fois 5 ml de tampon Tris-HCl à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de
5 liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard, Warrenville, USA). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs D₂.

PROTOCOLE

10 L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs dopaminergiques D₂, a été déterminée par la mesure du déplacement du [³H]YM-09151-2 (NET-1004 70-87 Ci/mmmole). L'étude de la liaison au récepteur D₂ est réalisée comme décrit par Niznik (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Methods* 1985, 329, 333). Pour ces
15 expérimentations, on utilise le striatum de rat. Après décongélation du cerveau dans du tampon Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7.4) à 25°C, le striatum est prélevé et homogénéisé dans 40 volumes de tampon maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 20 000 g pendant 10 min, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans du tampon de réaction froid Tris-HCl à 25°C contenant 120 mmoles de NaCl et 5 mmoles de KCl. La
20 concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est de 2 mg/tube. Les tubes de réaction contiennent 0,20 ml de [³H]YM-09151-2 (0.05 mmoles en final), 0,20 ml de produit à tester 6-7 concentrations et 1,60 ml de tissu. La liaison non spécifique est définie en utilisant 1 mmole de (+)-Butaclamol. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 60 min puis leur contenu est rapidement filtré sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont
25 rincés 2 fois avec 5 ml de tampon Tris-HCl à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Les constantes d'inhibition (K_i) des produits de l'invention sont estimées à partir des expérimentations de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire
30 RADLIG version 4 de EBDA (Equilibrium Binding Data Analysis) (Biosoft, Cambridge, UK, Mc Pherson, 1985). Les constantes de dissociation des ligands radioactifs utilisées dans les calculs sont de 0,31 mmoles pour [³H]8-OH-DPAT et de 0.036 mmoles pour

[³H]YM-09151-2. Les valeurs de pKi (-logKi) sont données sous forme de moyenne d'au moins 3 expérimentations.

Mesure de l'efficacité des composés de l'invention

5 PROTOCOLE

Les cellules (Gibco Biocult. Laboratory, Paisley UK) sont prélevées dans du tampon phosphate (pH = 7,4) et centrifugées à 48 000g pendant 20 min. Le culot de centrifugation est homogénéisé dans de l'Hepes (20 mmoles, pH = 7.4) contenant de l'EDTA (10 mmoles) et centrifugé à nouveau à 48 000g pendant 10 min. Le culot de
10 centrifugation est lavé 2 fois dans l'Hepes (10 mmoles, pH = 7.4) contenant de l'EDTA (0,1 mmoles). Le culot est conservé à -80°C par fractions de 600 à 750 µg de protéine. Le culot est dilué 20 fois dans de l'Hepes (20 mmoles) contenant 30 µmoles de GDP, 100 mmoles de NaCl, 3 mmoles de MgCl₂ et 0,2 mmoles d'acide ascorbique. Le milieu d'incubation contient 0,4 ml de préparation membranaire et 0,05 ml du composé à tester.
15 Après 30 min d'incubation à 25°C, 0.05 ml de [³⁵S]GTPγS (500 picomoles), ([³⁵S]GTPγS (1100 Ci/mmmole), Amersham, Les Ulis France), est ajouté et le mélange incubé pendant 30 min. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 ml d'Hepes glacé (20 mmoles) contenant 3 mmoles de MgCl₂ et filtration rapide sur filtres Whatman GF/B. Les tubes sont rincés 3 fois avec 5 ml de tampon Hepes à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée
20 en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). La liaison non spécifique est déterminée en présence de GTPγS froid. La stimulation maximale de la liaison du [³⁵S]GTPγS est définie par la sérotonine (10 µmoles). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Les composés de l'invention ont été comparés à la sérotonine, la bupirone, à la 8-
25 OH-DPAT et au composé I-66 (WO 98/22459).

RESULTATS

Les composés de formule (1) ainsi que leurs sels thérapeutiquement acceptable présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Les résultats des essais sont
30 regroupés dans le tableau suivant :

Composé	5-HT _{1A} pKi	D ₂ pKi	Sélectivité 5-HT _{1A} /D ₂	% stimulation Effet Maximum
5-HT	-	-	-	100
8-OH-DPAT	8.8	6.2	~ 350	41
(+)-8-OH-DPAT	8.7	6.1	~ 350	59
bupirone	7.6	7.4	~ 1	22
I-66	9.1	<5	>1000	75
1-7	8.3	<5	>1000	90
1-9	9.1	<5	>1000	100

Les résultats des essais montrent que les composés de formule (1) possèdent une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} et qu'ils sont sélectifs pour ces récepteurs vis à vis des récepteurs D₂.

- 5 La capacité des composés de formule (1) à stimuler la liaison de [³⁵S]GTPγS dans une préparation de membrane cellulaire est, de plus, très supérieure à celles des composés de référence tels que la 8-OH-DPAT, la (+)-8-OH-DPAT et la bupirone. L'efficacité de certains composés de l'invention est aussi significativement supérieure à celle du composé (I-66) qui est l'agoniste le plus efficace décrit dans l'art antérieur. Nous constatons également que l'efficacité de certains composés de l'invention est proche voire indiscernable de celle de la sérotonine (5-HT).

- 10 Il ressort donc de cette étude, que les composés de l'invention ont l'avantage de présenter un profil d'agonistes 5-HT_{1A} sélectifs et plus efficaces que les produits antérieurs. A ce titre, les composés de l'invention sont potentiellement utiles dans le traitement des désordres, troubles ou pathologies impliquant des dysfonctionnements sérotoninergiques tels que, par exemple, la dépression, la perception de la douleur et la dépendance à certaines substances.

- 15 L'administration des composés de l'invention peut être réalisée par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. A titre d'exemples de formulation non limitatifs, nous donnons ci-après, une préparation des composés de l'invention. Les ingrédients ainsi que d'autres, thérapeutiquement acceptables, peuvent être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention. Les termes 'ingrédient actif' utilisés dans l'exemple de formulation ci-après font références à un composé de formule

(1) ou un sel d'addition ou éventuellement un hydrate d'un sel d'addition du composé de formule (1) avec un acide minéral ou un acide organique pharmaceutiquement acceptable.

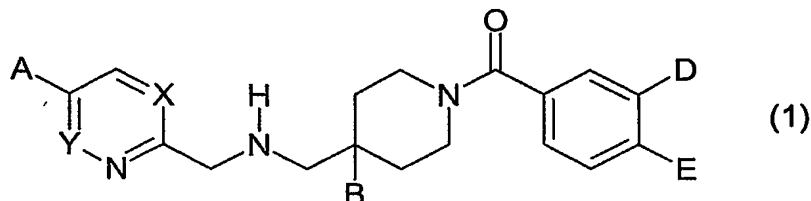
Exemple de composition pharmaceutique

5 Formule de préparation pour 1000 comprimés contenant chacun 10 mg de l'ingrédient actif :

	Ingrédient actif	10 g
	Lactose	100 g
	Amidon de blé	10 g
10	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (1) :



dans laquelle :

X représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

Y représente un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;

A représente un radical méthyle (CH₃), fluorométhyle (CH₂F), cyano (CN), hydroxyle (OH), méthoxyle (OCH₃), un atome de chlore ou un atome de fluor à la condition toutefois, que lorsque A est un radical méthyle (CH₃), et X et Y représentent simultanément un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, alors B représente nécessairement un atome de chlore ;

B représente un atome de chlore ou un atome de fluor ;

D représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor, un groupe cyano (C≡N) ou un groupe trifluorométhyle (CF₃) ;

E représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères.

2. Composés de formule générale (1) selon la revendication 1, dans laquelle :

B et E représentent chacun un atome de fluor, et

D représente un atome de chlore.

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[[(5-hydroxy-pyridin-2-yl)méthyl]-amino]-méthyl]-pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-cyano-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-chloro-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

5 (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-fluorométhyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl]-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;

10 (3,4-Dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyrimidin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl]-amino]-
méthyl)-pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3,4-dichloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[6-méthyl-pyridazin-3-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

15 (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-chloro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(4-Fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-pipéridin-
1-yl)-méthanone ;

20 (3,4-Difluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Fluoro-4-chloro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

(3-Cyano-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

25 (3-Trifluorométhyl-phényl)-(4-fluoro-4-[[5-méthyl-pyridin-2-ylméthyl]-amino]-méthyl)-
pipéridin-1-yl)-méthanone ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides
minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes
tautomères.

30

4. Composés selon l'une des revendication 1 à 3 à titre de médicaments.

5. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 3 associé à un support pharmaceutique inerte ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables et éventuellement à un autre médicament.

5

6. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la maladie de la dépression.

10 7. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la douleur.

8. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement de la dépendance à certaines substances.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/506 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 22459 A (KOEK WOUTER ; PF MEDICAMENT (FR); BONNAUD BERNARD (FR); VACHER BERN) 28 May 1998 (1998-05-28) cited in the application examples I-66 -----	1,5-8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2003

Date of mailing of the international search report

20/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01873

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ISR FR 03/01873

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely

1. Claims 1-7 (in part)

Compounds having general formula (I), wherein $X = Y = \text{CH}$, compositions containing same and uses thereof.

2. Claims 1-7 (in part)

Compounds having general formula (I), wherein $X = Y = \text{N, CH}$, with the exception of compounds in which $X = Y = \text{CH}$, compositions containing same and uses thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/01873

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9822459	A	28-05-1998	FR 2755967 A1	22-05-1998
			AT 243691 T	15-07-2003
			AU 732470 B2	26-04-2001
			AU 5227698 A	10-06-1998
			BR 9713126 A	11-04-2000
			CN 1242772 A , B	26-01-2000
			DE 69723104 D1	31-07-2003
			DK 946546 T3	20-10-2003
			EP 0946546 A1	06-10-1999
			WO 9822459 A1	28-05-1998
			JP 2001504129 T	27-03-2001
			US 6020345 A	01-02-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01873

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/12 A61K31/506 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 22459 A (KOEK WOUTER ; PF MEDICAMENT (FR); BONNAUD BERNARD (FR); VACHER BERN) 28 mai 1998 (1998-05-28) cité dans la demande exemples I-66 -----	1, 5-8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Diederens, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 03/01873

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-7 (partiellement)

Composés de formule générale (I) dans laquelle $X=Y=CH$ et leur compositions et utilisations

2. revendications: 1-7 (partiellement)

Composés de formule générale (I) dans laquelle $X=Y=N, CH$ sauf les composés avec $X=Y=CH$ et leur compositions et utilisations

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01873

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9822459	A	28-05-1998	
		FR 2755967 A1	22-05-1998
		AT 243691 T	15-07-2003
		AU 732470 B2	26-04-2001
		AU 5227698 A	10-06-1998
		BR 9713126 A	11-04-2000
		CN 1242772 A , B	26-01-2000
		DE 69723104 D1	31-07-2003
		DK 946546 T3	20-10-2003
		EP 0946546 A1	06-10-1999
		WO 9822459 A1	28-05-1998
		JP 2001504129 T	27-03-2001
		US 6020345 A	01-02-2000
